

**Médicaments : mieux formuler pour mieux délivrer**

**Le devenir d'un médicament dans l'organisme dépend de son mode d'administration, de son absorption, de sa diffusion dans l'organisme, de sa transformation par le métabolisme, et de son élimination. La formulation des médicaments cherche à optimiser ces différents paramètres pour améliorer la disponibilité biologique du produit et, par là, son efficacité, compte tenu des particularités physiologiques de la population à traiter. Plusieurs exemples illustreront cette problématique.**

**Un système d'administration cutané contre les allergies**

**Pierre-Henri BENHAMOU, pédiatre, directeur médical, DBV Technologies, Paris**  
[phbenhamou@aol.com](mailto:phbenhamou@aol.com)

DBV Technologies (DBV) est une société de biotechnologie créée en 2002, spécialisée dans le domaine de l'allergie. Elle a mis au point un nouveau système d'administration cutanée destiné au diagnostic et au traitement de certaines allergies, en particulier alimentaires. Cette plate-forme technologique cible le système immunitaire à la surface de la peau pour une action exclusivement épicutanée c'est-à-dire que l'allergène ne pénètre pas dans la circulation et agit localement de l'extérieur. Ce mode d'action a l'avantage de mettre le patient à l'abri des risques liés à l'administration systémique d'allergènes employée pour une désensibilisation.

L'approche épicutanée repose sur la technique VIASKIN® de DBV. Les allergènes sont maintenus sur un patch grâce à des interactions électrostatiques. Lorsque le patch est collé sur la peau, il favorise la sudation et, par suite, la perte des forces électrostatiques. L'allergène se désolidarise alors rapidement du support, et passe en solution dans la sueur. Il diffuse assez efficacement dans la partie superficielle de la couche cornée où il entre en contact avec des cellules immunitaires comme les cellules de Langerhans, présentes en grand nombre. Avantages de la procédure : sa sécurité (action superficielle sur la peau, pas de passage systémique des allergènes, pas d'excipient ou d'adjuvant) et sa facilité d'utilisation (non invasif et indolore, stockage simple) et de fabrication.

La technique VIASKIN a d'abord été appliquée au diagnostic de l'allergie et a donné en 2004 un premier produit, Diallertest® Milk, un test de l'allergie aux protéines de lait de vache chez l'enfant et aux allergies dites retardées qui touchent beaucoup de nourrissons. Le test, lancé comme dispositif médical, a été requalifié depuis par l'Afssaps comme médicament. Une étude internationale est en cours pour valider le produit en tant que médicament et pour internationaliser sa vente. De plus, DBV travaille à étendre le test au diagnostic des allergies au protéines de blé, d'acariens et du lait de soja.

La seconde partie de l'activité de DBV, qui prend désormais le pas sur la première, est une méthode de désensibilisation épicutanée (EPIT®, *epicutaneous immunotherapy*). La peau possède un des plus importants systèmes immunitaires de l'organisme. La stimulation répétée et spécifique des cellules immunitaires de la peau permet d'influencer la réponse immune et d'induire une tolérance ou une réaction contre les allergènes.

La technique VIASKIN est bien adaptée à la désensibilisation épicutanée en remplacement de la désensibilisation sous-cutanée ou orale notamment dans le cas des allergies alimentaires, comme l'allergie à l'arachide. Celle-ci provoque encore chaque année, aux États-Unis, plus de 125 décès par choc anaphylactique. Dans ce cas, la seule thérapeutique proposée est le régime d'exclusion. Toutes les autres techniques de désensibilisation représentent un danger.

**Transversale santé de Paris Innovation**  
**Mardi 9 décembre 2008, 18h30-21h, Parc Biocitech, Romainville**

Avec VIASKIN, l'application répétée de l'allergène sur la peau intacte déclenche la capture de l'antigène par les cellules dendritiques, sa migration vers les ganglions lymphatiques, l'amplification de l'information antigénique et la modification du rapport des lymphocytes CD4 Th1 et Th2 vers un profil de tolérance.

Les données précliniques chez la souris sensibilisée (acarien, ovalbumine, pollen, arachide) et une étude pilote de phase II (non publiée), menée auprès de 16 patients à l'hôpital Saint-Vincent de Paul, à Paris, par l'équipe de Christophe Dupont (par ailleurs directeur du conseil scientifique de DBV), et à l'hôpital de Nantes ont confirmé la valeur du concept EPIT.

Ainsi, une technologie unique, VIASKIN, permet ainsi une approche originale à la fois diagnostique et thérapeutique de l'allergie.

**Pour en savoir plus**

<http://www.dbv-technologies.com/>

**Les formulations pédiatriques : un déficit à combler**

**Françoise BRION, PU-PH, chef du service de pharmacie, Hôpital Robert Debré, Université Paris Descartes**

[francoise.brion@rdb.aphp.fr](mailto:francoise.brion@rdb.aphp.fr)

Depuis 1997, les groupes pédiatriques des Sociétés française et européenne de pharmacie clinique (SFPC et ESCP) ont mené différents travaux d'évaluation des modes de préparation des formes pédiatriques de médicaments dans les pharmacies hospitalières françaises. Ces travaux ont mis en évidence une grande hétérogénéité des pratiques de préparation selon les pharmacies des hôpitaux, mais aussi des pratiques de prescription selon les services d'un même hôpital.

L'enquête nationale PEDIAD 2001-2002 conduite dans 14 hôpitaux français et 28 services de pédiatrie sur les difficultés d'administration des médicaments dans les hôpitaux pédiatriques chez des enfants de moins de 6 ans, et l'enquête PEDIEM 2002-2003 menée à l'hôpital Robert Debré sur les erreurs médicamenteuses liées à l'absence de médicaments pédiatriques ont confirmé un constat préoccupant : alors que les spécialités pharmaceutiques pédiatriques sont trop peu nombreuses, les risques liés à la préparation de formulations plus ou moins bien adaptées pour les patients sont mal pris en compte.

Dans le cas de comprimés, les modes d'utilisation les plus fréquents par les infirmières consistent à les couper en deux ou en quatre (46,7 %), ou à les broyer (74,2 %), auquel cas le broyat est mélangé dans un liquide (96,4 %) ou un solide (3,6 %). Par exemple, pour l'adalate retard (qui ne devrait en théorie être ni coupé, ni broyé), quand on coupe un comprimé en deux, on est à +/- 20 % de la quantité théorique. Avec des produits injectables, l'infirmière prélevait moins du quart de l'ampoule dans 35 % des observations, et une double dilution, au dixième la plupart du temps, était faite dans 11 % des cas. Une part de 8 % des médicaments administrés par voie orale étaient en fait des médicaments injectables.

Les médicaments utilisés sont le plus souvent hors autorisation de mise sur le marché (AMM), c'est-à-dire que l'indication diffère de celle de l'AMM concernant le médicament, ou sans AMM (nouveau médicament en cours d'AMM, ancienne molécule). Outre les risques d'erreur provoqués par ces modes de préparation hétérogènes, ces enquêtes ont montré qu'ils sont la cause d'un gâchis de principes actifs et d'une perte importante de temps infirmier.

La démarche hospitalière est-elle une solution ? La préparation reste artisanale dans beaucoup d'hôpitaux. On essaie certes de voir la pertinence de la demande clinique puis la

**Transversale santé de Paris Innovation**  
**Mardi 9 décembre 2008, 18h30-21h, Parc Biocitech, Romainville**

faisabilité pharmaceutique, par exemple si le comprimé est gastro-résistant ou sensible à la lumière, et l'on examine la compatibilité et l'innocuité des excipients. On a souvent affaire à des médicaments à risques (immunosuppresseurs, antiviraux). Certains hôpitaux sont bien dotés en matériel mais c'est loin d'être le cas général, surtout dans les hôpitaux généraux. De plus, nous sommes obligés de répondre au système d'Assurance qualité. En pratique, les hôpitaux sont contraints à du bricolage.

La démarche industrielle peut-elle améliorer la situation ? Les industriels prônent l'utilisation de solution, de suspensions ou de sirops. La proposition est justifiée en pathologie de ville, mais en hôpital c'est différent. En hématologie, par exemple, chez les enfants greffés, une moyenne de 15 médicaments par jour est utilisée. Le volume global de produits est très important, et les arômes très variables.

Que faire en pratique hospitalière sachant que le comprimé traditionnel (dragéifié, enrobé, osmotique, ou pelliculé) est d'emploi quasiment impossible en dessous de 6 ans ? Des laboratoires ont sorti des « Lyoc », des orodispersibles et dispersibles. Les pédiatres ont douté de leur intérêt avant de trouver que ces formulations étaient un progrès. Le problème est que ces comprimés insécables impliquent de produire les dosages correspondant à chaque tranche d'âge, pour chaque spécialité, ce que les industriels ne sont pas incités à faire. Si bien que la plupart de ces produits dispersibles concernent les adultes.

Dans l'avenir, il faut donc envisager d'autres formulations. Faut-il s'inspirer par exemple de la pâte à mâcher, du chewing-gum, des sucettes, des produits qui se déliteraient dans la bouche, comme les formes de paracétamol destinées aux enfants de 6 à 12 ans aux États-Unis ? De la voie transmuqueuse, de la voie transdermique (les patches), ou de la voie respiratoire, ou encore de la voie injectable si l'on arrive à retirer l'aiguille ? Des nanoparticules, ou nanocapsules pour produits lipophiles, des nanosphères pour produits hydrophiles ? Ces pistes laissent beaucoup de questions en suspens.

En conclusion, il est nécessaire de collaborer à la définition des besoins prioritaires et des dosages standards pour les médicaments pédiatriques, et d'inciter l'industrie pharmaceutique à développer des formes nouvelles et des dosages adaptés à chaque classe d'âge. Il faut exiger des instruments de mesure appropriés pour les formes orales liquides, encourager les pédiatres à prescrire les médicaments avec AMM quand le choix est possible, et proposer des notices attractives pour les parents et les enfants afin d'améliorer le bon usage.

### **Pour en savoir plus**

F. Brion *et al.*, Accidents médicamenteux en pédiatrie. Comment les limiter et les prévenir ?, *Bull Acad Natl Med.* 2005 Nov;189(8):1711-9.

## **Discussion**

### **Pierre-Henri BENHAMOU**

Les propos de Françoise Brion m'intéressent d'autant plus que je suis gastroentérologue d'enfant, en plus de mon activité d'industriel. Je suis amené à utiliser beaucoup de médicaments dans des conditions difficiles. Par exemple, le Mopral (oméprazole) est un médicament de base du traitement du reflux gastro-œsophagien chez l'enfant, mais il est souvent utilisé de façon excessive, parfois chez des bébés de quelques jours. On demande aux parents d'ouvrir la gélule et de mélanger une partie du contenu à un peu de gel de polysilane, et forcément on détermine ainsi des surdosages.

### **Françoise BRION**

Dans la gélule se trouvent des microgranules enrobés. Il faudrait donc compter le nombre de granules pour être précis. Pour la ranitidine, la situation est pire. Les comprimés sont

**Transversale santé de Paris Innovation**  
**Mardi 9 décembre 2008, 18h30-21h, Parc Biocitech, Romainville**

effervescents, et les médecins demandent aux parents de diluer 1 comprimé dans 20 millilitres d'eau de façon à obtenir 1 milligramme par kilogramme de poids.  
Pour revenir à votre exposé, M. Benhamou, ne pourrait-on pas envisager de diffuser des médicaments à partir de votre système d'administration épicutané ?

**Pierre-Henri BENHAMOU**

En fait, ce sera difficile. L'avantage du système VIASKIN est de créer une zone bien délimitée dans laquelle la perméabilité de la peau change du fait de la sudation, sauf pour les substances lipophiles. L'objectif est d'éviter que les molécules passent dans la circulation systémique. On peut donc difficilement envisager de l'utiliser pour administrer des médicaments.

**Vous avez évoqué des modèles animaux de l'allergie à l'arachide ? Quels sont-ils ?**

**Pierre-Henri BENHAMOU**

Il s'agit d'un modèle souris et d'un modèle cobaye sans poils ou à poils très ras. Le système immunitaire cutané de la souris reproduit bien celui de l'homme, tandis que le cobaye est utilisé surtout pour simuler le choc anaphylactique.

**Une participante**

Les tests diagnostiques marchent-ils différemment chez les nouveau-nés et chez des enfants plus âgés ?

**Pierre-Henri BENHAMOU**

La technique du patch était réputée ne fonctionner que chez les enfants de plus de 2 ans. Mais des travaux ont montré que le test est encore plus pertinent avant 2 ans. Une étude menée par l'équipe de Christophe Dupont chez des prématurés a montré qu'une utilisation très précoce du patch permet de dépister l'allergie aux protéines de lait de vache, beaucoup plus fréquente chez les prématurés. Cela rend possible la mise en place d'un régime alimentaire adapté chez ces nouveau-nés fragiles.

**Nicole BASSET-SEGUIN**

Comment arrivez-vous à éviter que l'allergène ne passe pas dans la circulation ? Votre système est-il déclivable pour d'autres allergies ?

**Pierre-Henri BENHAMOU**

Les protéines allergéniques sont généralement de grosses molécules, et les études ont confirmé qu'elles ne passent pas la membrane basale de l'épiderme. Concernant les autres allergies, nous avons travaillé sur les protéines d'acariens. Mais elles ont la propriété de dénaturer la structure de la peau et de passer dans la circulation, ce qui complique la mise au point du test. Il faut prendre en compte l'existence d'autres systèmes de désensibilisation ; c'est le cas pour l'allergie aux acariens qui peut être bien traitée par voie sublinguale. En revanche, le traitement des allergies alimentaires bénéficie vraiment de la désensibilisation épicutanée car les autres modes sont peu adaptés ou même dangereux.

**Une participante**

L'utilisation d'interactions électrostatiques influe-t-elle sur le choix des protéines à administrer ? Dans les allergies alimentaires, est-ce la protéine initiale qui est allergène ou est-ce un produit de dégradation ?

**Pierre-Henri BENHAMOU**

Nous avons choisi la solution technique des interactions électrostatiques non pour pouvoir sélectionner les protéines allergéniques mais parce que les protéines alimentaires utilisées comme allergènes se dégradent facilement en solution. La forme sèche était donc idéale. Il a fallu cependant beaucoup de temps pour contrôler la dose pulvérisée sur le patch. A la

**Transversale santé de Paris Innovation**  
**Mardi 9 décembre 2008, 18h30-21h, Parc Biocitech, Romainville**

question de la modification de la protéine allergénique, par exemple par des germes présents sur la peau, nous ne l'avons pas observée. Mais on dispose de peu d'informations moléculaires. On sait toutefois que les protéines de lait ne sont pas altérées et que les protéines d'arachide les plus allergéniques sont peu modifiées par le passage gastrique.

**Jean PACHOT (Oroxcell)**

Françoise Brion, je suis d'accord avec vous sur le constat du manque criant de formulations pédiatriques. J'irais même jusqu'à dire que l'on a trop considéré l'enfant comme une fraction de l'adulte. Mais comment expliquez-vous cette situation ? Est-ce le manque d'intérêt des industriels ? un problème de réglementation ?

**Françoise BRION**

Vous avez donné une partie de la réponse. Il y a un problème réglementaire lié à la difficulté des essais cliniques chez l'enfant, au fait qu'il faut travailler par tranches d'âge, que cela augmente considérablement les coûts, et que l'autorisation des deux parents de chaque enfant est nécessaire. Quant à l'aspect industriel, le marché est jugé trop restreint, et le conditionnement par tranche d'âge décourage les firmes. On peut espérer que, de ce point de vue, le règlement pédiatrique européen et le règlement sur les médicaments orphelins stimuleront les investissements des industriels.

**Pierre-Henri BENHAMOU**

Il existe aussi des raisons commerciales, parfois peu compréhensibles. Par exemple on a abandonné le Prepulcid (cisapride) au profit du Mopral, alors qu'il conviendrait mieux dans beaucoup de cas de reflux gastro-œsophagien.

**Stratégie et innovation pour améliorer la biodisponibilité orale des principes actifs**

**Sandrine DEMARE, Responsable Unité Science Pharmaceutique, Oroxcell SAS, Romainville**

Oroxcell est une entreprise de prestations de services et de recherche comprenant une quarantaine de collaborateurs. Elle propose une plateforme de R&D spécialisée dans la recherche de formulations améliorant la biodisponibilité orale.

Les molécules issues des biotechnologies représentent 40 % des parts de marché des centres de toxicologie. Ces produits sont généralement facilement détruits par les sucs gastro-intestinaux, et sont donc peu adaptés à une formulation par voie orale. Actuellement, 50 % des principes actifs issus de la recherche sont trop peu biodisponibles, et sont en conséquence exclus des programmes de développement industriel. Le travail du formulateur est donc d'éviter que des médicaments qui pourraient être efficaces à terme soient éliminés en raison de leur mauvaise biodisponibilité, ce qui est une façon de limiter les coûts de développement et d'éviter que tous les actifs non absorbés finissent dans les eaux et les sols.

Quelques grands groupes pharmaceutiques ont l'habitude, en phase clinique IIa, d'examiner toutes les formulations susceptibles d'améliorer la biodisponibilité. Mais de petites entreprises ne peuvent se le permettre, et il est préférable pour elles de le faire au stade des études précliniques afin de valoriser rapidement leurs actifs. La valorisation est double : il s'agit de prouver que l'actif est biodisponible si la formulation est correctement adaptée, et d'utiliser la formulation comme source de propriété intellectuelle supplémentaire. Oroxcell travaille aussi dans ce sens pour des grandes groupes pharmaceutiques en travaillant à la reformulation de principes actifs arrivant en fin de vie.

Oroxcell s'intéresse donc aux produits mal absorbés au niveau intestinal. Les facteurs de malabsorption sont la mauvaise solubilité de la molécule dans les fluides gastro-intestinaux, leur dégradation par les enzymes de ces fluides, et la mauvaise perméabilité intestinale due

**Transversale santé de Paris Innovation**  
**Mardi 9 décembre 2008, 18h30-21h, Parc Biocitech, Romainville**

souvent à un efflux du principe actif par une pompe telle que la P-glycoprotéine (P-gp) au niveau de l'épithélium intestinal.

Oroxcell propose une plate-forme dite de FSE (*Formulation Search Engine*) destinée à corriger des facteurs de malabsorption et donc à améliorer la biodisponibilité. Cette plate-forme repose sur deux concepts fondamentaux : le diagnostic moléculaire (identifier les paramètres clés du principe actif qui définiront la stratégie de formulation), et la pharmagalénique moléculaire (tester les formulations du principe actif obtenues sur des modèles *in vitro*). Le tout débouche sur des formulations prototypes administrables *in vivo* afin de réaliser la preuve de concept.

La plate-forme de diagnostic moléculaire consomme peu de principe actif (quelques dizaines de milligrammes) et fonctionne dans un environnement « bonnes pratiques de laboratoire » (BPL ou GLP). Elle fournit des analyses physicochimiques, des modèles d'absorption cellulaire, des études de métabolisme, de la toxicologie *in vitro* et des études préliminaires de pharmacocinétique. Du matériel biologique humain y est utilisé : foie (microsomes, hépatocytes), lignées cellulaires intestinales pour tester la perméabilité, et peau. Oroxcell collecte aussi chez des volontaires sains des fluides gastro-intestinaux à jeun et après un repas pour tester la solubilité et la stabilité du principe actif dans ces milieux. Elle a aussi le projet de perfuser directement les formulations au niveau du tractus digestif de volontaires en suivant parallèlement l'absorption intestinale par prélèvements sanguins.

Une fois que le diagnostic moléculaire a identifié les propriétés clés du principe actif, la galénique du principe actif essaie de dessiner des propriétés intéressantes en fonction de l'objectif de biodisponibilité. Oroxcell emploie ainsi deux types de systèmes auto-émulsionnants brevetés : les SEDDS (*Self-emulsifying drug delivery systems*) et les SMEDDS (*Self-microemulsifying drug delivery systems*). Les systèmes auto-émulsionnants sont des solutions d'huiles et de tensioactifs qui forment des émulsions ou des micro-émulsions en milieux aqueux, et donc dans le tractus gastro-intestinal. Lorsque l'on ajoute des principes actifs dans ces mélanges, le tout sous forme de gélules ou de capsules, les émulsions formées inhibent les pompes à efflux, ce qui permet d'augmenter l'absorption intestinale du principe actif. On peut ainsi constituer une base de données de formulations à base de microémulsions (plus de 200 à ce jour).

Une autre piste galénique est la mise au point de polymères fonctionnalisés qui permettent de solubiliser des principes insolubles, ou de précipiter des actifs très solubles. Oroxcell travaille aussi sur les cyclodextrines, des oligosaccharides cycliques dont l'intérieur de la molécule établit des interactions hydrophobes avec les médicaments et l'extérieur des interactions hydrophiles avec l'eau. Le principe actif, hydrophobe, se loge dans la structure moléculaire et devient ainsi soluble dans l'eau. Les travaux actuels portent sur des procédés de complexation à haut rendement du principe actif dans un univers de CO<sub>2</sub> supercritique, qui permet d'obtenir une nanopoudre de principe actif.

A titre d'exemple de sauvetage de principe actif réalisé par Oroxcell, citons un produit qui au départ avait quasiment tous les défauts : mauvaise solubilité, absence de perméabilité, efflux par la P-gp, dégradation par les fluides gastro-intestinaux, fraction absorbée chez le rat, le chien et le singe presque nulle. Donc un marché potentiel inexistant. Ce principe avait toutefois une propriété intéressante : il était lipophile. La plate-forme FSE a alors identifié en quelques mois deux formulations de bonne solubilité, de perméabilité augmentée, inhibant la P-gp, insensibles aux enzymes, et dont la fraction absorbée atteignait 100 %. Le marché de ces principes est ainsi passé à 1 milliard de dollars.

**Pour en savoir plus**

<http://www.oroxcell.com/>

**La photothérapie dynamique : une nouvelle approche thérapeutique en dermatologie**  
**Nicole BASSET-SÉGUIN, PU-PH, Service de dermatologie, Hôpital Saint-Louis, Université Paris Diderot**

La photothérapie dynamique (PDT) repose sur l'introduction dans la lésion à traiter d'une substance photosensibilisante, et sur l'exposition à une lumière émettant dans le spectre d'absorption de cette substance. L'excitation du photosensibilisateur par la lumière provoque la formation de réactifs oxygénés qui détruisent la lésion. Cette technique a été testée en France en 1999. En dermatologie, elle vise le traitement de tumeurs cutanées superficielles, notamment les carcinomes basocellulaires et la maladie de Bowen.

Actuellement, les photosensibilisateurs les plus employés, sous forme de crèmes capables de pénétrer jusqu'au derme, sont des précurseurs des porphyrines : l'acide delta-amino-lévulinique (ALA) et son dérivé estérifié, le méthylaminolévulinate (MAL ou Metvixia®). Le MAL n'est pas lui-même le photosensibilisateur, qui est la protoporphyrine IX (PpIX).

Dans un tissu comme la peau c'est la lumière rouge qui pénètre le plus profondément. La PpIX absorbe bien la lumière dans ces longueurs d'onde. Les mécanismes d'action de la réaction photodynamique sont initialement l'oxydation des lipides et des protéines, puis l'altération des membranes et des organites cellulaires et l'activation ou l'inhibition des fonctions cellulaires. L'ensemble de ces actions aboutit à la nécrose et l'apoptose des cellules.

Les enjeux de la PDT sont d'apporter une solution thérapeutique efficace pouvant se substituer à la chirurgie, plus traumatisante pour la peau, afin d'éviter la formation de cicatrices et de prévenir l'apparition de nouvelles lésions. Le Metvixia est ainsi autorisé, en France, pour le traitement du carcinome basocellulaire superficiel, de la maladie de Bowen cutanée et de la kératose actinique. Seules les deux premières indications sont remboursées par la sécurité sociale (à 65 %).

Le carcinome basocellulaire cutané est le cancer le plus fréquent chez l'adulte (29 % des cancers) et le cancer cutané le plus fréquent. Son incidence est croissante, avec actuellement 60 à 75 patients pour 100 000 habitants en France (environ 9 000 cas). L'incidence de la maladie de Bowen est inconnue mais le risque d'invasion tumorale n'est pas négligeable : 3 à 5 % des cas.

L'efficacité de la PDT est toutefois inférieure à celle de la chirurgie. Dans le carcinome basocellulaire et la maladie de Bowen, la rémission est complète à 5 ans dans environ 80 % des cas alors que la chirurgie parvient à des taux de 95 %. Mais la supériorité cosmétique de la PDT, la possibilité qu'elle offre de traiter les « champs de cancérisation », c'est-à-dire des lésions multiples, l'intérêt d'un traitement global en une ou deux séances à l'inverse des applications quotidiennes répétées des traitements chimiques, ou la possibilité de traiter des lésions non accessibles au patient en font toutefois une méthode thérapeutique de choix.

La technique permet de ne laisser aucune cicatrice sur les zones traitées. Un petit œdème se forme d'abord, puis une nécrose apparaît en une semaine, et trois mois après la lésion a presque complètement disparu. Des études ont montré cependant une réponse moins efficace pour les lésions du dos des mains alors que les lésions du visage réagissent bien.

Les perspectives de la PDT sont son utilisation à titre préventif, ou pour la détection des lésions infracliniques et l'appréciation des marges tumorales. En prévention, on a montré chez la souris sans poil (*Hairless*) qu'un traitement hebdomadaire par l'ALA réduit

**Transversale santé de Paris Innovation**  
**Mardi 9 décembre 2008, 18h30-21h, Parc Biocitech, Romainville**

l'apparition de tumeurs UV induites comparativement à des animaux non traités. Chez l'homme, les résultats restent controversés.

La détection par fluorescence de lésions sub-cliniques est une autre piste de travail. Le photosensibilisateur s'accumulant sélectivement dans les cellules tumorales, l'irradiation par la lumière *ad hoc* permet de visualiser ces lésions par une fluorescence rose-rouge. Cela peut servir à délimiter les berges de la tumeur, pour le suivi post-opératoire.

Les autres indications de la PDT en cancérologie sont le lymphome T cutané, la maladie de Paget extramammaire, et les néoplasies intra-épithéliales vulvaires et péniennes. Les indications non tumorales sont l'acné, le psoriasis, les verrues, la leishmaniose, et la photo-réjuvénation. Notons cependant que la PDT a un inconvénient : elle peut être douloureuse et donner chez certains patients une sensation de brûlure parfois intolérable.

### **Pour en savoir plus**

N. Basset-Seguïn *et al.*, Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial, *Eur J Dermatol.* 2008 Sep-Oct;18(5):547-53.

European Society for Photodynamic Therapy in Dermatology  
<http://www.euro-pdt.com/>

## **Discussion**

### **Un participant**

Quels sont les mécanismes moléculaires des interactions de la PDT avec la cible ? Faut-il une AMM ?

### **Nicole BASSET-SÉGUIN**

Globalement, la PDT déclenche la production d'espèces oxygénées qui aboutissent à une apoptose cellulaire. Dans le détail, les mécanismes restent mal connus. L'AMM est obligatoire. La PDT est disponible depuis juillet 2008 en officine de ville pour des applications dermatologiques.

### **Une participante**

Comment explique-t-on les différences de résultats de la PDT entre mains et visage ? Par ailleurs, on sait que certaines immunothérapies induisent une apoptose. Est-ce un deuxième mécanisme possible localement ?

### **Nicole BASSET-SÉGUIN**

Peut-être, car on produit une inflammation, mais ce point n'a pas été étudié à ma connaissance. Quant aux différences d'efficacité main visage, il n'y a pas d'explication connue, mais la résistance des mains au traitement par d'autres produits dermatologiques est connue.

### **Christophe DINI (Oroxcell)**

Comment connaît-on la sélectivité de la molécule photosensibilisante ? L'irradiation est-elle très limitée à la tumeur ?

### **Nicole BASSET-SÉGUIN**

L'irradiation touche environ 20 cm<sup>2</sup> de peau, mais le produit n'est absorbé que dans la zone où il est appliqué, et c'est l'association des deux qui provoque la réaction toxique. Il peut y avoir des variations de pénétration du produit selon les individus. On augmente la pénétration en enlevant la couche cornée de la peau. On travaille à des patches ou des capsules en silicone qui pourraient faciliter la diffusion locale du photosensibilisateur.

**Un participant**

Une question pour Sandrine Demare. Pouvez-vous proposer des solutions pour toutes les molécules que l'on vous confie ?

**Sandrine DEMARE**

Le pourcentage de réussite d'Oroxcell est assez important. Jusqu'à présent, sauf un échec, nous avons pu proposer des solutions pour tous les actifs que l'on nous a confiés.

**Un participant**

Serait-il possible d'employer votre plate-forme pour diminuer la concentration des molécules et diminuer leurs effets secondaires ?

**Sandrine DEMARE**

Bien sûr, et aussi pour diminuer la quantité de principe actif utilisé et donc pour réduire les coûts.

**Un participant**

Pourriez-vous associer deux molécules venant de deux sociétés différentes, pour tirer parti des meilleures propriétés de l'une et de l'autre ?

**Sandrine DEMARE**

Nous n'avons pas travaillé sur des combinaisons d'actifs car elles sont plus difficiles à maîtriser en raison des interactions entre molécules et entre excipients.

**Jean PACHOT**

Un commentaire complémentaire : nous avons connu aussi un gros succès d'une nouvelle formulation qui a conduit à un échec pour le client car, une fois absorbée, la molécule s'est révélée source d'effets secondaires.

**Un participant**

Envisagez-vous de formuler des macromolécules ?

**Sandrine DEMARE**

Pour l'instant, nous travaillons sur de petites molécules de type peptides. Mais la stratégie des polymères permettrait de travailler de plus grosses molécules

**Pouvez-vous donner quelques informations sur le projet pédiatrique récemment labellisé par Medicen ?**

Le projet évolue dans un « cluster » pédiatrique nouvellement formé et dont Françoise Brion fait partie ([www.Forms4Kids.eu/](http://www.Forms4Kids.eu/)). Le cluster regroupe différents partenaires du domaines privés (O4CP, le pilote, Advicenne Pharma, Ripps, Genopharm) et du public (LAGEP, APHP) et compte travailler une dizaine de molécules tombées dans le domaine public afin de trouver des formulations mieux adaptées aux spécificités des enfants. A terme, le projet devrait déboucher sur trois à quatre produits. L'innovation réside dans la formulation de ces actifs. La nouvelle réglementation promet une protection intellectuelle de dix ans à ceux qui développeront des produits hors brevet pour en faire des médicaments pédiatriques.

\*\*\*\*\*